

29 januari 1998

ZORG RONDOM DE VOORTPLANTING
LUXE GENEESKUNDE

B.C.J.M. Fauser

Erasmus

ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

29 januari 1998

**ZORG RONDOM DE VOORTPLANTING:
LUXE GENEESKUNDE?**

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van bijzonder hoogleraar in de
gynaecologische endocrinologie
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam
op donderdag 29 januari 1998 door

B.C.J.M. Fauser

Voorzijde: Regnerus de Graaf (1641 - 1673)

ISBN 90 901 1496 3

Realisatie: M.R. Demelinne, Mirox bv

Perceptie van voortplantingsgeneeskunde

In het tijdschrift Time werden in het nummer van 1 december jongstleden (Time, 1997) 16 pagina's gewijd aan hetzelfde onderwerp. Dat moet wel wereldschokkend nieuws zijn. De titel was 'the brave new science of making babies' met als smeuge inswinger een verhaal over een zevenling die levend ter wereld kwam nadat een dokter in Iowa die luistert naar de naam Hauser - de grote gelijkenis met mijn eigen achternaam berust overigens geheel op toeval - patiënte FSH (follikel-stimulerend hormoon) had toegediend. De reden daarvoor bleef onduidelijk. Het resultaat was overdonderend. Bij de eerste poging al werd mevrouw zwanger. Wat fijn toch dat er zoveel behulpzame medeburgers zijn. Een opsomming van wat ze allemaal hebben gekregen; een 'all-you-can-eat' aanbidding voor babyvoeding, een levenslange voorraad pampers, appelsap voor 16 jaar, zeven jaar kabeltelevisie, 10 jaar portretfoto's, een nieuwe Chevrolet 'van' met plaats voor 15 personen (ze kunnen dus zo weer doorgaan met de volgende behandeling) en scholarships aan een universiteit in Missouri. Men heeft dus kennelijk goede hoop voor de intellectuele ontwikkeling van deze veel te vroeg geboren kinderen. Vertwijfeld vraag je je af, hoe is het in vredesnaam mogelijk dat een absoluut ontoelaatbare fout, want zo moeten wij het wel zien, zo kritiekloos en lichtzinnig wordt neergezet.

Onze dag- en weekbladpers staat bol van dergelijke 'succes' verhalen. We kunnen embryo's maken, ongeacht de psychosociale status en sexuele geaardheid van de gameet donoren. We kunnen deze embryo's vervolgens screenen op defecten en binnenkort manipuleren (gentherapie) of multipliceren (klonen). We kunnen ze terugplaatsen in de baarmoeder van de - al dan niet alleenstaande - biologische moeder, de wensmoeder of van een tijdelijk ingehuurde draagmoeder. We kunnen zwangerschappen op afwijkingen controleren, bij meerlingen reduceren, of indien gewenst termineren. Het lijkt erop dat niet langer een hogere macht de schepping controleert, maar dat momenteel wij fertiliteitsspecialisten de touwtjes stevig in handen hebben.

Is dit een realistisch beeld van de werkelijkheid, of wordt dit meer benaderd door een geheel ander beeld, zoals bijvoorbeeld geschetst door Pessers (Pessers, 1997)? Zij stelt dat wij - als exploitanten van het verlangen naar kinderen - een substantiële bijdrage leveren aan de amusementsindustrie en garant staan voor besmukte hilariteit en grove sensatie. Ook juristen en ethici hebben inmiddels stevig gedeclareerd wegens geleerde adviezen in de bizarre en macabere kwesties die door de laboratoria worden uitgebraakt. Zij allen hebben bijgedragen aan een klimaat waarin het recht op een kind tot elke prijs mag worden uitgeoefend. Artsen wassen vervolgens hun handen in onschuld, omdat zij slechts informeren en de vrouw zelf beslist. Deze vorm van patiëntensoevereiniteit is gemakzuchtig en maakt patiënten afhankelijk van onze macht. Wat wordt gebracht als vrijheid van keuze, blijkt niet zelden bedrog. Einde citaat.

Ik wil erkennen dat ik persoonlijk veel begrip heb voor de visie van Pessers en ik bespeur dat vele anderen - bewust of onbewust - deze kritiek delen. Enkele voorbeelden:

Visie vanuit het eigen vakgebied: Waarom wordt de voortplantingsgeneeskunde blijvend *gemarginaliseerd* - term geleend van de hooggeleerde Devroey - door collegae gynaecologen? Vindt men onze behandelingsindicaties onterecht, ons handelen ondoelmatig, of eindpunten onbelangrijk? Of heeft het te maken met het feit dat ons vakgebied toch vooral als een doe-specialisme wordt ervaren, waarbij het 'handen wapper' gehalte van de voortplantingsgeneeskunde als te laag wordt ingeschat?

Visie van de overheid: Waarom zwijgt de overheid in haar vele rapporten over de voortplantingsgeneeskunde? In het adviesrapport 'kiezen en delen' van de commissie 'keuzen in de zorg' onder leiding van Dunning (Commissie keuzen in de zorg, 1991) wordt in vitro fertilisatie (reageerbuisbevruchting) slechts als voorbeeld aangehaald. De commissie is verdeeld over de vraag of IVF wel of niet behoort tot noodzakelijke zorg. De reden van deze verdeeldheid blijft in nevelen gehuld, maar de suggestie wordt gewekt dat IVF tot luxe geneeskunde behoort. In het recent verschenen rapport 'Volksgezondheid, toekomst verkenning 1997' van het 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu' (RIVM, 1997) komen de woorden voortplanting of ongewenste kinderloosheid in het geheel niet voor. Dit zeer gedetailleerde, 251 pagina's tellend verslag betreft een inventarisatie van gezondheid, ziekte en gezondheidszorg en is bedoeld ter ondersteuning van toekomstig beleid. Dat maakt het extra zorgelijk dat het relatief veel voorkomend probleem van onvervulde kindervens ontbreekt, terwijl vele andere problemen, uiteenlopend van dak- en thuislozen, tot heupfracturen en zweren van maag en twaalfvingerige darm wel aan de orde gesteld worden. Problemen rondom onvruchtbaarheid zijn overigens uitgebreid geïnventariseerd in Nederland in het rapport 'Aan de wieg van de toekomst, scenario's voor de zorg rond de menselijke voortplanting 1995-2010' (Bonsel & van de Maas, 1994). Dit rapport werd in 1994 opgesteld op initiatief van Mevr. Borst, destijds lid van de stuurgroep 'toekomstscenario's gezondheidszorg'.

Wordt ongewenste kinderloosheid als gezondheidsprobleem ontkend en stilletjes afgedaan als een luxe probleem in een wereld die vooral wordt bedreigd door overbevolking? Maar is het vermogen tot voortplanten niet een van de meest wezenlijke aspecten van het bestaan? Wordt impliciet ontkend dat ook vandaag de dag ouderschap door velen wordt ervaren als een wezenlijke vorm van zelfontplooiing en een zinvolle bijdrage aan de samenleving? Zijn beleidsmakers dan niet op de hoogte van gevoelens van minderwaardigheid en isolement die met het uitblijven van zwangerschap gepaard kunnen gaan? In zijn artikel 'Rijken maken te weinig baby's' gaat Van Amersfoort (NRC, 15-2-1995) in op de verhouding tussen vruchtbaarheid, levensverwachting en bevolkingsgroei. Hij toont aan dat de bevolking van vele westerse, geïndustrialiseerde landen afneemt, ondanks de stijging in levensverwachting. Ik wil U bovendien de oratie van de hooggeleerde Te Velde

(Te Velde, 1991) in herinnering roepen, waarin, als een van de oorzaken van dit probleem, aandacht gevraagd werd voor de gevolgen van uitstel van kinderwens en vermindering van de kans op zwangerschap. De schrikbarende stijging van de wereldbevolking is bovenal het gevolg van het hoge kindertal in niet geïndustrialiseerde landen. De zorg is dan ook terecht dat de welvaart over een steeds kleiner deel van de wereldbevolking verdeeld zal worden en dat een steeds groter deel gedoemd is om te leven onder het bestaansminimum.

Visie van onderzoekers: Waarom worden wij door collegae op het gebied van onderzoek onvoldoende serieus genomen? Toegegeven, de impact factor van fertiliteits tijdschriften is niet uitzonderlijk hoog. Maar het is duidelijk dat deze impact factor eveneens wordt bepaald door vele factoren die niets van doen hebben met kwaliteit van onderzoek (Seglen, 1997). In het in 1994 verschenen rapport van de 'Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen' genaamd 'Discipline-advies geneeskunde' (KNAW, 1994) wordt onderzoekers in Nederland op het gebied van de gynaecologische endocrinologie verweten dat zij te weinig samenwerken en dat onderzoek grotendeels wordt gefinancierd door de industrie. In het in 1993 verschenen overzicht 'Hoofddlijnen van het endocrinologisch onderzoek in Nederland na 1947' blijkt dat gynaecologen aanvankelijk een prominente rol hebben gespeeld in dit onderzoeksveld. Gynaecologen meer recent werkzaam op het gebied van de voortplantingsendocrinologie wordt slechts een zeer beperkte rol toebedeeld (de Knecht-van Eekelen 1993).

Door de profielcommissie van onze eigen medische faculteit werd onlangs gesteld dat het genereren van middelen via de 2e geldstroom (de overheid) wordt gezien als een maat voor kwaliteit van onderzoek. Jammer dat er op het gebied van 2e geldstroom voor de klinische voortplanting geen geld is. Het heeft er de schijn van dat men de voortplanting niet subsidie-waardig vindt. De waarde van beoordeling van aanvragen voor onderzoekssubsidie staat trouwens sowieso ter discussie. Met deze tijdrovende bezigheid zou vooral middelmatig onderzoek in lijn met gangbare paradigma's veel kans maken (Horrobin 1996). Overigens wordt voortplantingsonderzoek in Nederland wel gefinancierd in het kader van ontwikkelingsgeneeskunde, met als voornaamste doel evaluatie van bestaande behandelingen. Hoe belangrijk voor de dagelijkse praktijk een dergelijke evaluatie ook kan zijn, vernieuwend is het niet. Tenslotte, geld uit collectebusfondsen is evenmin beschikbaar voor voortplantingsonderzoek. Ontstaat op deze wijze niet een 'self fulfilling prophecy' waarbij ons de instrumenten om te verbeteren ontbreken, zodat met zekerheid in het volgende disciplineplan geconcludeerd zal worden dat er weinig ten goede is veranderd?

Visie over de betrokkenheid van de industrie: Waarom wordt samenwerking met de industrie met zoveel argwaan en *dédain* bekeken? Recente cijfers laten zien (Volkskrant, 1996) dat momenteel in Nederland maar liefst 40% van onderzoek in de geneeskunde door de industrie wordt gefinancierd. Ondersteuning vanuit de farmaceutische industrie is voor voortplantingsonderzoek inderdaad van eminent belang. Dit onderzoek is veelal productgericht en de klinisch onderzoeker dient zich bewust te blijven van het gevaar van

belangenverstrengeling. Er wordt momenteel kwalitatief uitstekend onderzoek door de industrie geïnitieerd (Vemer, 1990; Schoot e.a., 1992; Heagerty, 1997). Het is dan ook misleidend om te suggereren dat dit soort onderzoek per definitie van minder gehalte is.

Nederland is de standplaats van het grootste farmaceutisch bedrijf ter wereld op het gebied van de voortplanting (Organon, te Oss) en mijn langdurige samenwerking met het hoofd van 'research and development' aldaar - de hooggeleerde Coelingh Bennink - heeft in belangrijke mate bijgedragen aan de internationale erkenning van onze onderzoeksgroep. Van de industrie kan en mag echter niet verwacht worden dat zij 'waardevrij' onderzoek op grote schaal zal ondersteunen (Heagerty, 1997). Andere geldbronnen blijven dan ook onontbeerlijk.

Voortplantingsgeneeskunde; van introspectie naar innovatie

Zijn wij zelf mede schuld aan het beeld dat onze omgeving schetst van de voortplantingsgeneeskunde? In 1990 werd door de hooggeleerde Evers in zijn oratie reeds gesteld (Evers, 1990) dat op ons de taak rust om het publiek en de politiek zodanig te informeren dat met kennis van zaken over nieuwe verworvenheden geoordeeld kan worden. Kunnen wij ontsnappen aan een sfeertje van zelfgenoegzaamheid en zijn wij in staat om een meer inhoudelijke bijdrage te leveren aan innoverend onderzoek? Is het verwijt niet terecht, dat door een overwaardering van de IVF, het nadenken over oorzaken van kinderloosheid grotendeels is weggefallen? Dienen wij niet te erkennen dat de bijdrage vanuit de kliniek aan verbetering van IVF resultaten gedurende de afgelopen jaren beperkt is geweest? Wij dienen wel te bedenken dat IVF nog steeds een gecompliceerde en belastende behandeling is, waarbij uiteindelijk slechts een derde van de ouderparen een kind krijgt. Ligt in verbetering daarvan niet primair onze taak, in plaats van het wekken van valse verwachtingen bij de patiënt door te veel aandacht voor technische hoogstandjes, zoals het invriezen en bewaren van stukjes eierstok, het verplaatsen van genetisch materiaal in een andere eicel (zgn. 'nuclear transfer'), pre-implantatie genetische embryodiagnostiek en gentherapie.

Wij zijn zelf mede verantwoordelijk voor het ontstaan van een soort 'hype' geneeskunde, waarbij wij als zogenaamde 'expert' hollen van het ene brandje naar het andere. Het feit dat wij er voor kunnen zorgen dat gameten van man en vrouw binnen handbereik zijn, maakt ons geenszins deskundig op het gebied van nieuwe ontwikkelingen. Een fraai voorbeeld van zo'n 'hype' is wel het kopiëren van mensen (het zogenaamde klonen), onlangs op de maatschappelijke agenda gezet door de als wetenschapper aangeduide Amerikaan Dr. Seed. Een medline-search leert overigens dat deze 'expert' in de afgelopen 10 jaar geen enkel artikel op het gebied van de voortplanting heeft gepubliceerd. Maar dat terzijde. Via de media worden wij overladen met al dan niet gevraagde adviezen van allerlei zogenaamde experts en de minister vraagt om de zoveelste maatschappelijke discussie, natuurlijk begeleid door een commissie. Maar waar moeten wij dan precies over praten en binnen welke kaders

en waarom nu? Het vraagstuk klonen dient gezien te worden als een logisch gevolg van wetenschappelijke ontwikkelingen. Insiders zijn zich daarvan al jaren bewust. Die hebben geen mijnheer Seed nodig om zich te realiseren wat voor kwalijke gevolgen een dergelijke ontwikkeling kan hebben.

De fertiliteitsgeneeskunde heeft een aantal unieke kenmerken, waardoor een vergelijking met elke andere tak van geneeskunde mank gaat. De hooggeleerde Schoemaker gaf in zijn oratie in 1984 (Schoemaker, 1984) reeds een overzicht van de stand van zaken destijds.

Onvervulde kinderwens is een probleem van 2 individuen. Er is meestal sprake van verminderde vruchtbaarheid van één of beiden. Soms wordt een verminderde vruchtbaarheid van de één gecompenseerd door een bovengemiddelde vruchtbaarheid van de ander. Deze paren verschijnen niet op ons spreekuur, want die worden gewoon zwanger. Eén van mijn vroegere leermeesters - de zeergeleerde Dony - kon dit aanschouwelijk uitleggen. Hij zei; U krijgt beiden een rapportcijfer. Indien de één een 4 krijgt en de ander een 8, gaat U beiden over want U hebt samen een 6. Indien de één een 4 en de ander een 6 krijgt, dan blijft U samen zitten met een 5. Het moge duidelijk zijn dat diagnostiek en - waar mogelijk - behandeling van een man en een vrouw met vruchtbaarheidsproblemen onlosmakelijk met elkaar verbonden zijn. Dat maakt scheiding van deze zorg ongewenst.

Het vermogen van het species mens om zich voort te planten is beperkt (Wood, 1994). Daarom heeft wel of niet zwanger worden veel te maken met kansen. Bij een aanzienlijk deel van de patiënten kan geen bevredigende verklaring voor het uitblijven van zwangerschap worden gegeven. Een diagnose van de reden waarom zwangerschap uitblijft is veelal niet mogelijk. Dat verbaast mij niet. Wat weten wij nu anno 1998 eigenlijk van de relatie tussen vermeende vermindering van zaadkwaliteit en het vermogen tot het bevruchten van een eikel, van factoren die een rol spelen bij kwaliteit van de vrijgekomen eikel, van bevruchting van de eikel en van innesteling van het embryo? In bescheidenheid zouden wij moeten concluderen, beschamend weinig.

Als laatste: Het eindpunt (zwangerschap) ligt altijd bij de vrouw ongeacht de oorzaak van het uitblijven van zwangerschap. Gebleken is dat verminderde vruchtbaarheid van de man - een causale behandeling is immers zelden mogelijk - kan worden gecompenseerd door interventie bij de vrouw (denk aan intra uteriene inseminatie of in vitro fertilisatie). De androloog / uroloog zal dan ook moeten accepteren dat, bij gebrek aan alternatieven, het overgrote deel van vruchtbaarheidsbehandeling - ongeacht of de oorzaak nu ligt bij man of vrouw - door de gynaecoloog bij de vrouw wordt verricht.

De voortplantingsgeneeskunde wordt aangeduid als een jong specialisme dat zijn positie binnen de reguliere geneeskunde nog moet vinden. Maar is dat terecht? Onderzoek aangaande de voortplanting van de mens heeft een zeer lange voorgeschiedenis (Gruhn & Kazer, 1989). De eerste beschrijving van de eierstok als anatomische eenheid dateert van 300 voor Christus. Pas 2000 jaar later werd door het werk van de 17e eeuwse Nederlandse

geneesheer Reinier de Graaf duidelijk dat de eierstok eicellen produceert. In 1855 werd het concept van interne secretie door Claude Bernard geïntroduceerd en het woord 'hormoon', hetgeen betekent snel in beweging zetten of uitlokken, werd als eerste gebruikt door Starling in 1905. Pas in de eerste helft van deze eeuw werd duidelijk dat de eierstok beïnvloed wordt door hormonen en op haar beurt ook hormonen produceert. Veel prominente Nederlandse onderzoekers - zoals Swammerdam, de Graaf, Boerhave, van Leeuwenhoek en meer recent Laqueur - hebben in het verleden een cruciale bijdrage geleverd aan onderzoek op het gebied van de voortplanting.

Aan de ontwikkeling van de klinische voortplantingsgeneeskunde hebben enkele markante gebeurtenissen ten grondslag gelegen: Het beschikbaar komen van synthetische steroïden voor de anticonceptiepill in de jaren vijftig en van hormonen voor stimulering van de eierstokken en voor gebruik in de overgang vanaf begin 1960. Radioimmunoassays konden worden gebruikt voor hormoonbepalingen in het bloed vanaf begin jaren zeventig. In die jaren kwam tevens de fertiliteitschirurgie op gang. In het begin van de jaren tachtig deden het geluidsonderzoek van het kleine bekken en de in vitro fertilisatie hun intrede. 'Evidence based' geneeskunde benadrukt dat beslissingen in de kliniek niet gebaseerd dienen te zijn op intuïtie, empirie of traditie maar op gecontroleerde klinische studies (Olive, 1995; Rosenberg & Donald, 1995; Collins, 1996). Terecht dat hieraan in Nederland de laatste jaren veel aandacht wordt besteed. Op deze wijze kunnen ineffectieve behandelingen worden ontmaskerd, zodat deze in de toekomst - ook in de andrologie (Nieschlag & Behre, 1997) en de fertiliteitschirurgie - achterwege gelaten kunnen worden. Deze benadering zal zonder twijfel leiden tot de broodnodige betere wetenschappelijke onderbouwing van ons handelen, maar als we ons echt aan conclusies zouden houden dan zou ons spreekuur voorlopig erg rustig worden. Wel wil ik Uw aandacht vragen voor het gevaar van te veel nadruk op en overinterpretatie van (le Lorier e.a., 1997) 'evidence based' geneeskunde. Dit zou verdere vernieuwingen in de weg staan. Hoe belangrijk ook, het blijft een her-analyse van bestaande veelal heterogene studies. Verbetering van behandeling verdient mijns inziens tenminste evenveel aandacht. Wezenlijke vooruitgang kan alleen komen van grensoverschrijdend, basaal wetenschappelijk onderzoek. Met name op het gebied van de moleculaire geneeskunde vindt - grotendeels buiten onze waarneming - een ware omwenteling plaats (Clark & Russel, 1997; Fauser e.a. 1998a) die ook voor de klinische voortplanting grote consequenties zal hebben. Wij kunnen het ons niet permitteren hierbij de aansluiting te missen.

In dit licht wil ik mijn visie op de voortplantingsgeneeskunde - en in het bijzonder de rol van de endocrinologie - uiteenzetten. U mag het opvatten als een 'leitmotif' voor door mij gestuurd onderzoek gedurende de komende decade.

Het belang van de voortplantingsendocrinologie in heden en toekomst

Mede door mijn onderzoekstraining in de Verenigde Staten ben ik mij gaandeweg meer gaan realiseren dat ons handelen nu niet meer is dan een logisch gevolg van ontwikkelingen in het verleden. Alleen in dat perspectief krijgen nieuwe ontwikkelingen een juiste dimensie. Ik heb 2½ jaar in laboratoria doorgebracht; als post doctoral Fulbright scholar in San Diego in 1987/1988 en als visiting professor aan Stanford University in 1993/1994. Onder leiding van Professor Aaron Hsueh heb ik kunnen werken aan biochemische en moleculair biologische aspecten van regulatie van gonadenfunctie, in een tijd waarin een paradigma shift plaats vond van endocrinologie (regulatie op afstand), naar para-/autocriene regulatie (met als nadruk locale modificatie van het endocriene signaal) (Fauser, 1997), naar genen die coderen voor productie van hormonen, enzymen en groeifactoren (Fauser & Hsueh, 1995; Fauser e.a., 1998a). Ik heb kennis mogen maken met vele grote senior onderzoekers die beschouwd kunnen worden als de grondleggers van de hedendaagse voortplantingsendocrinologie zoals Sam Yen, Bob Jaffe en vele anderen. Inzicht in de fysiologie - ofwel het functioneren van orgaansystemen onder normale omstandigheden - is nog steeds de sleutel voor het begrijpen van ziekten en voor het ontwikkelen of verbeteren van behandelingen (Fauser & van Heusden, 1997). Een dilemma blijft hoe bevindingen van basaal onderzoek te vertalen in strategieën voor de dagelijkse praktijk. Het is mijn persoonlijk streven om op dit grensgebied te balanceren en ik zal U uitleggen hoe wij trachten een dergelijke visie vorm te geven.

De waarneming dat eierstokwerking wordt gecontroleerd door hormonen heeft er lang toe geleid dat klinici volstonden met hormoonbepalingen in bloed. De eierstok zelf werd beschouwd als een 'black box'. Het paradigma van die tijd leerde dat informatie over input (FSH) en output (het vrouwelijk hormoon, of oestrogenen) voldoende was.

Mijn groep in Rotterdam heeft zich vanaf 1989 gericht op onderzoek naar wat er zich onder uiteenlopende condities in het ovarium afspeelt. Dit als aanvulling op de neuroendocrinologische inventarisatie van de menstruele cyclus, waarbij de hooggeleerde Bouchard een voortrekkersrol heeft vervuld. Hij is voor mij door de jaren heen een uiterst waardevol klankbord geworden. Bij ons onderzoek speelde frequente monitoring van groei van eiblaasjes met behulp van ultrageluidsonderzoek, in samenhang met bepalingen van hormonen en groeifactoren in bloed en vocht verkregen uit eiblaasjes een centrale rol. Dit type onderzoek werd vervolgens uitgebreid met morfologische studies van ovariumweefsel, humane cellkweken en recent met gemanipuleerde cellijnen. Veel van deze studies werden verricht in samenwerking met de Afdelingen Endocrinologie en Voortplanting en Interne Geneeskunde van deze Universiteit. Op grond van dit onderzoek zijn nieuwe ideeën ontwikkeld. Enkele aspecten hiervan wil ik nader met U bespreken.

Het polycysteus ovarium syndroom. Dit syndroom wordt gekenmerkt door karakteristieke veranderingen in de eierstokken in combinatie met specifieke klachten en bevindingen bij onderzoek. Ongeveer 20% van vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen lijdt aan deze ziekte. Bepaling van FSH en oestrogeenspiegels in bloed laten normale waarden zien. Dit lijkt tegenstrijdig. Hoe kan de eierstok nu niet goed werken terwijl input (FSH) en output (oestrogenen) normaal zijn? Conventionele endocriene concepten konden hier niet verder helpen, maar nader onderzoek naar de dynamiek van groei van eiblaasjes en de rol die groeifactoren hierbij spelen heeft geleid tot nieuwe inzichten in het ontstaan van deze ziekte. Aangevend is reeds dat verschillende enzymstoornissen - betrokken bij hormoonproductie in eierstok of bijnier - tot dit beeld kunnen leiden (Fauser & Hsueh 1995) en het lijkt wenselijk om met behulp van moleculaire markers grote aantallen patiënten met cyclusstoornissen genetisch te screenen.

Discussie over diagnostische criteria voor deze ziekte is verworven tot een vermakelijke folklore. De karavaan van 'PCO experts' - waartoe ik mezelf geloof ik ook mag rekenen - trekt rond over de gehele wereld en leest voor uit eigen werk. Maar als wij het er niet over eens worden hoe diagnostische criteria te valideren, dan zullen er winnaars noch verliezers zijn van deze discussie. Het is wellicht verstandig om de term polycysteus ovarium syndroom te begraven - dat zaait slechts verwarring en dispuut - en te kijken naar de betekenis van elk afzonderlijk kenmerk. Het lijkt zinvol om deze criteria te toetsen aan gedefinieerde eindpunten, zoals bijvoorbeeld de reactie van de eierstok op stimulering of lange termijn gezondheidsrisico's. De hele discussie doet mij eigenlijk denken aan een verhaal van Herman Finkers. U weet wel, die cabaretier die in Twente wereldberoemd is. Hij zegt: 'Vrouwen kun je verdelen in 2 groepen. Maar ik zou het niet doen. Het is ongelooflijk veel werk' (Finkers, 1997).

Behandeling van onvruchtbare vrouwen met een gestoorde werking van de eierstok (zgn. ovulatie inductie). FSH spiegels zijn hoog tijdens het begin van de normale menstruele cyclus. Eiblaasjes krijgen eerst een duwtje. Dalende FSH spiegels zijn van groot belang voor het vrijkomen van slechts één eitje per cyclus. Dit is belangrijk omdat meerdere vrijgekomen eitjes aanleiding kunnen geven tot meerling-zwangerschappen. Daarnaast kan bij deze patiënten het zogenaamde ovarieel hyperstimulatiesyndroom ontstaan. Een zeldzame maar potentieel levensbedreigende complicatie. Bij behandeling van vrouwen met kindervens die zelf geen eisprong hebben wordt vaak het hormoon FSH toegediend. Dat gebeurt volgens het principe, eerst een klein beetje en zo nodig meer. Door ons werd in 1990 begonnen met een geheel andere benadering waarbij wij met een hoge dosis begonnen en vervolgens de dosis afbouwden. Deze benadering werd vanaf het begin door collegae onderzoekers met veel scepsis en argwaan ontvangen. Het paste niet in het paradigma van die tijd. Ik heb zelf echter nooit getwijfeld aan de haalbaarheid van dit concept. Wat wij deden was immers niet anders dan het nabootsen van de fysiologie. Enkele vasthoudende fellows hebben jaren gewerkt aan het uitwerken van deze ideeën en het gehele traject is inmiddels vastgelegd in de internationale literatuur. Het ontwikkelde schema is nu algemeen erkend en omgedoopt tot het 'Rotterdam protocol'.

Gedurende de afgelopen jaren hebben wij ook patiënten vervolgd tijdens andere vormen van ovariumstimulering. De bedoeling is om met behulp van gestandaardiseerde screening aan het begin van behandeling te voorspellen hoe een individuele patiënt op medicatie zal reageren. Het accent verschuift dus van diagnose naar prognose. Dit onderzoek vindt plaats in samenwerking met de hooggeleerde Habbema van de Erasmus Universiteit en de hooggeleerde Te Velde uit Utrecht. Wij denken dat deze benadering kan leiden tot een meer doelmatige behandeling. Daarnaast lijkt deze invalshoek zinvol voor discussie omtrent diagnostische criteria voor het polycysteus ovarium syndroom.

Stimulering van groei van meerdere eitjes voor geassisteerde voortplanting. Kort na de geboorte van de eerste IVF baby werd duidelijk dat de kans op zwangerschap sterk wordt beïnvloed door het aantal teruggeplaatste embryo's. Eierstokken moeten worden gestimuleerd om meerdere eitjes te verkrijgen voor bevruchting in het laboratorium. Resultaten van inbrengen van zaad in de baarmoeder (zgn. intra uterine inseminatie) lijken eveneens sterk afhankelijk van ovariumfunctie. Echter, met het totaal aantal zwangerschappen neemt ook het aantal meerling-zwangerschappen toe. Het ontstaan van meerling-zwangerschappen heeft men bij IVF enigszins in de hand, omdat wij zelf kunnen bepalen hoeveel embryo's worden teruggeplaatst. Bij inseminatie is dit niet het geval, omdat bevruchting van een of meerdere eitjes buiten ons zicht in de eileider plaatsvindt. De gedocumenteerde grote toename van het aantal meerlingen als gevolg van ons handelen is jarenlang door fertiliteitsspecialisten genegeerd. Geheel ten onrechte, aangezien een grote meerling-zwangerschap niets minder is dan een ramp. Wij dienen tot elke prijs het ontstaan van drielingen of erger te vermijden.

In de loop van de afgelopen 15 jaar zijn de meest gecompliceerde stimulatieregimes voor IVF ontwikkeld. Stimulatie is langdurig, kostbaar, en potentieel gevaarlijk met noodzaak voor frequente controles. Resultaten van behandeling zijn door deze regimes niet wezenlijk verbeterd. Het hersenaanhangsel wordt geremd, de eierstok gestimuleerd, de eisprong voorbereid en vervolgens het gele lichaam ondersteund. Het is te vergelijken met autorijden waarbij tegelijkertijd op de rem en het gaspedaal wordt getrapt. U kunt zich voorstellen dat dit leidt tot een weinig comfortabele rit en veelvuldig garagebezoek. Er is een sfeertje ontstaan van hoe meer eitjes hoe beter. Er wordt gesproken over 'gecontroleerde hyperstimulatie'. Maar deze term is misleidend, want gecontroleerd is de reactie van de eierstok allermist. Prof. Edwards - de grondlegger van de IVF - heeft recent hiertegen in niet mis te verstane bewoordingen gewaarschuwd (Edwards 1996). Veel effect heeft het vooralsnog niet gesorteerd.

In principe kan een meer subtiele verstoring van het evenwicht tussen FSH stimulering en eierstokwerking leiden tot doorgaande groei van een beperkt aantal eitjes. Op deze manier kan wellicht een eenvoudiger en beter controleerbaar stimulatieregime ontwikkeld worden (Fauser e.a., 1998b). In dit kader is reeds veel onderzoek verricht door de hooggeleerde Devroey en de hooggeleerde Van Steirteghem met behulp van recombinant

FSH en de zogenaamde GnRH antagonisten. Ik hoop dat mijn aanstelling als gasthoogleraar aan de Vrije Universiteit te Brussel mag leiden tot een nauwe samenwerking met hen en een verdere uitwerking van dit concept.

Eierstokwerking tijdens gebruik van de anticonceptiepil. Sinds de introductie van de anticonceptiepil in het begin van de jaren zestig, is de dosis hiervan continue verminderd en de samenstelling gewijzigd. Dit om kansen op klachten tijdens gebruik en op lange termijn complicaties te verminderen. Bij de anticonceptiepil wordt de afgifte van FSH geremd door de toegediende steroïden. Bij de vroegere, hoge dosis pillen werd FSH volledig onderdrukt en was de eierstok geheel inactief. Bij de moderne, laag gedoseerde pillen wordt FSH slechts ten dele onderdrukt. FSH spiegels stijgen snel tijdens de pilvrije week en rijping van eitjes vindt weer plaats. Eigenlijk is een situatie ontstaan die veel lijkt op het begin van de normale menstruele cyclus. Op grond van deze kennis kunnen nieuwe pilregimens worden ontwikkeld gericht op een wijziging van de pilvrije periode.

Steroid contraceptie blijft vooralsnog de hoeksteen van anticonceptie. Echter, meer kennis omtrent processen die een rol spelen bij eicelrijping en het vermogen om bevrucht te worden, het proces van bevruchting zelf, alsmede vroege embryo-ontwikkeling en innesteling zal zonder twijfel leiden tot meer verfijnde interventiemogelijkheden. U ziet, wij gingen vanuit de normale menstruele cyclus eerst naar vruchtbaarheidsbevordering en vervolgens naar remming van de vruchtbaarheid. Twee kanten van dezelfde medaille.

Eierstokveroudering en menopauze. Eierstokken zijn er in principe voor gemaakt om een leven lang mee te gaan. Bij dieren komt menopauze zelden voor. Veroudering van de eierstok is het gevolg van een steeds kleiner wordende voorraad eitjes. Vrouwen komen in de overgang als alle eitjes verloren gegaan zijn. Er bestaat een grote variatie in menopauzeleeftijd. Kennelijk gaat de voorraad eitjes bij de ene vrouw langer mee dan bij de andere. Pas sinds het begin van deze eeuw overtreft de gemiddelde levensverwachting van de vrouw de menopauzeleeftijd. Door medisch ingrijpen leeft de vrouw steeds langer en op dit moment brengt zij reeds 1/3 deel van haar leven in de overgang door. De steeds toegenomen levensduur betreft vooral meer jaren in matige gezondheid (Lamberts e.a., 1997). Maar het gaat uiteraard niet zozeer om tijd van leven, maar om kwaliteit van leven (Kenemans, 1989). Is het dan fair om te stellen dat de overgang natuurlijk is en daarom hormoongebruik verwerpelijk?

In verband met uitstelgedrag van kinderwens zal bij sommige vrouwen die proberen om zwanger te worden eierstokveroudering reeds zijn begonnen. Een afgenomen voorraad eitjes gaat samen met een duidelijk lagere kans op zwangerschap. Het is belangrijk om deze vrouwen tijdig te herkennen. Behandeling van dit probleem is immers onmogelijk. Een van de kenmerken van eierstokveroudering is verhoogde FSH spiegels. Deze test wordt wijd verspreid in de kliniek toegepast. Er is echter nauwelijks aandacht besteed aan de redenen van deze stijging en aan de mogelijke betekenis van grote verschillen in FSH spiegels bij jonge vrouwen. Het lijkt mogelijk om betere 'verouderingstesten' te ontwikkelen.

Reeds lang worden oestrogenen als hormoonsubstitutie gebruikt. Het woord substitutie suggereert dat het hier slechts vervanging betreft van wat de eierstok voorheen zelf produceerde. Dit komt niet met de realiteit overeen. De gevoeligheid van eindorganen voor oestrogenen varieert. Hoe moet men bepalen wat een fysiologische dosis is? Welke eindpunten zijn voor de patiënt het meest relevant; bestrijding van overgangsklachten, psychisch welbevinden, sexualiteit, of het voorkomen van botbreuken of hart- en vaatlijden? De zogeheten 'designer steroids' kunnen zo gemoduleerd worden dat een gewenste verhouding tussen oestrogene en anti-oestrogene werking verkregen wordt (Compston, 1997). In theorie kan zodoende het ideale preparaat worden geconstrueerd, met stimulerende effecten op hersenen, botten, hart en vaten en remmende effecten op baarmoeder en borsten.

Uitputting van de voorraad eitjes heeft te maken met geprogrammeerde celdood, ofwel apoptose. Dierstudies suggereren dat de voorraad overgebleven eitjes beïnvloed kan worden door factoren die apoptose controleren (Hsu e.a., 1997). Zo ligt de weg open naar beïnvloeding van ovariële veroudering en menopauzeleeftijd. Later in de overgang komen betekent een korter deel van het leven in de periode daarna, met wellicht een aanzienlijke winst in kwaliteit van leven.

Voortplantingsgeneeskunde in perspectief

Na deze uiteenzetting over mijn persoonlijk perspectief van de voortplantingsgeneeskunde wil ik weer terugkeren naar de inleiding van mijn betoog. Het moge inmiddels duidelijk zijn dat naar mijn oordeel zorg rondom de voortplanting niet behoort tot luxe geneeskunde. Het ongewenst uitblijven van zwangerschap raakt aan de meest wezenlijke aspecten van het menselijk bestaan. Gezondheid is méér dan de afwezigheid van ziekte en gezondheidszorg dient ook zorg voor kwaliteit van leven te omvatten. Welke stappen dienen in mijn ogen gezet te worden om de voortplantingsgeneeskunde die erkenning te geven die het verdient?

Wij moeten kennelijk beter uitleggen dat ongewenste kinderloosheid een veel voorkomend gezondheidsprobleem is dat meer aandacht verdient van beleidsmakers. De constatering dat er al te veel mensen op deze wereld zijn is voor deze discussie niet relevant.

Men dient te onderkennen dat vruchtbaarheidsbehandeling heel wat meer is dan IVF alleen. Denk hierbij aan behandeling van cyclusstoornissen, fertiliteitschirurgie en kunstmatige inseminatie. Juiste indicaties voor behandeling, verbetering van resultaten en vermindering van complicaties zoals meerling-zwangerschappen verdienen onze speciale aandacht.

Wij dienen te onderkennen dat de ontwikkeling van IVF nog lang niet ten einde is. IVF is nu een algemeen geaccepteerde behandeling, maar laten wij niet vergeten dat de begintijden van IVF (Alberda e.a., 1995) niet zonder problemen zijn geweest. Aanvankelijk moest worden gevochten tegen de gevestigde orde en haar paradigma's. Er is creativiteit,

zelfvertrouwen en moet nodig om bestaande concepten ter discussie te durven stellen. Een verdere verbetering en vereenvoudiging van IVF behandeling moet mogelijk zijn, waarbij de aandacht gericht dient te zijn op stimulatieregimes, embryokwaliteit en implantatie (innesteling van de jonge vrucht in de baarmoederwand). Het invriezen van eierstokweefsel biedt mogelijkheden voor verdere ontwikkeling (Wood e.a., 1997). Voorts dienen wij te waken over juiste indicaties voor IVF en een goede follow-up van de zwangerschappen. Vanuit dat oogpunt zijn constructies waarbij drie verschillende klinieken betrokken zijn bij de IVF behandeling van één patiënt onverdedigbaar. Gezien de spreiding van IVF centra over Nederland lijkt met dergelijke constructies het patiëntenbelang niet gediend. Ook verwijzing van IVF patiënten naar het buitenland dient ontmoedigd te worden. Wij dienen zelf in Nederland te komen tot een redelijke consensus en ons daar dan aan te conformeren. Voorwaarde is uiteraard dat de daarvoor benodigde financiële middelen beschikbaar zijn.

Aan discussie omtrent grenzen van zorg en wetenschap (Laeyendecker, 1994) kunnen wij ons niet onttrekken. Wij hebben als arts een verantwoordelijkheid zowel naar het ouderpaar als naar het toekomstig kind. Natuurlijk zal het moeilijk zijn om eenduidige criteria op te stellen, maar zo'n argument mag nooit gelden als vrijbrief om aan elke wens van de patiënt tegemoet te komen. Ik heb zelf als voorzitter van de Werkgroep Voortplantingsendocrinologie en Fertiliteit van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie een bijdrage aan deze discussie kunnen leveren. De verwachting is gerechtvaardigd dat binnen 2 jaar dit gehele deelspecialisme in kaart is gebracht in een 10-tal door vertegenwoordigers van de beroepsgroep opgestelde richtlijnen. Voorwaar een hele prestatie. Ik zou voorts willen pleiten voor een permanente adviesgroep aan de Minister van VWS, naar Brits model (daar de HFEA - human fertility and embryology authority - geheten). Alleen op deze wijze kan proactief (Covey, 1990) worden ingespeeld op de continue stroom van nieuwe dilemma's die ontstaan door aanhoudende medisch technische en maatschappelijke ontwikkelingen. Dus geen brandjes blussen, maar problemen zien aankomen er daarop anticiperen.

Men dient te onderkennen dat voortplantingsgeneeskunde meer is dan fertiliteitsbehandeling alléén. Contraceptie, cyclusstoornissen, veroudering en menopauze behoren eveneens tot ons werkterrein. Wij zullen moeten uitleggen dat vooruitgang op het gebied van vruchtbaarheidsbevordering (fertiliteitsbehandeling) en vruchtbaarheidsremming (geboorteregeling) vaak nauw samenhangen. Het is niet terecht om de verdere ontwikkeling van geboorteregeling uitsluitend aan de industrie over te laten.

Naast de terechte nadruk op het belang van evidence based geneeskunde voor evaluatie van ons handelen in de dagelijkse praktijk, dient tevens een belangrijke plaats ingeruimd te worden voor multidisciplinair, vakgebied overschrijdend, innoverend onderzoek. Voor een dergelijk type onderzoek is de medische faculteit van de Erasmus Universiteit een zeer geschikte plaats. Er is een breed scala van expertise op dit gebied aanwezig (Grootegoed, 1991; de Jong, 1994; Drop, 1994). Als wij de ambitie hebben om ook in de toekomst een internationale voortrekkersrol te blijven vervullen, dan dienen wij ook aandacht te hebben voor een vertaling van ontwikkelingen op het gebied van de moleculaire genetica naar patiëntenzorg (Fauser & Hsueh, 1995).

Men is terecht bezorgd over de toekomst van wetenschappelijk onderzoek aan Nederlandse universiteiten (NRC, 9-2-1995; NRC, 9-4-1996). De kwaliteit zou achteruit gaan, goede senior onderzoekers zouden naar het buitenland verdwijnen (de zogenaamde 'brain drain') en jongeren zouden niet meer geïnteresseerd zijn in adequate onderzoekstraining en daaropvolgend een academische loopbaan. Er wordt gepleit voor een andere organisatiestructuur (Volkskrant, 4-9-1993; NRC, 9-2-1995; NRC, 4-4-1996; NRC, 2-5-1996; NRC, 9-5-1996), waarbij duidelijke keuzes niet uit de weg worden gegaan (Reneman e.a., 1996; Mediator, december 1997). Het moet duidelijk zijn dat de derde lijns functie van een academische kliniek organisatorische en financiële consequenties met zich meebrengt. Wij moeten onderkennen dat het vakgebied verloskunde en vrouwenziekten een transitie doormaakt van een snijdend specialisme, naar een steeds meer diagnostische benadering. Denk daarbij naast de voortplanting aan veranderingen op het gebied van high risk verloskunde, prenatale diagnostiek en gynaecologische oncologie. Wij dienen de jonge generatie gynaecologen nieuwsgierig te maken naar wat er zich buiten de directe grenzen van het vakgebied afspeelt om het ontstaan van een 'lost generation' in de toekomst te voorkomen (Rees, 1997).

Wetenschappelijk onderzoek is complex geworden en een zekere kritische massa is onontbeerlijk (NRC, 9-3-1995). Alleen op deze wijze wordt een omgeving gecreëerd waar nog ruimte bestaat voor intellectuele vorming en lateraal denken (Skrabanek, 1992). Wij moeten niet alleen zoeken naar het voorspelbare.

Laat ik U ter afsluiting deze anekdote vertellen. De Zwitserse Nobelprijs-winnaar en immunoloog Zinkernagel maakt een onderscheid tussen 4 manieren van onderzoek (NRC, 28-6-1997). De eerste manier is geen ideeën en geen experimenten. Er gebeurt niet veel, maar dat is niet erg want het kost weinig geld. De volgende manier is: je hebt ideeën, maar doet geen experimenten. Nog steeds goedkoop, maar de kans dat je iets vindt blijft erg klein. De volgende is een heel dure vorm; geen ideeën, maar wel experimenten. De kans dat je iets vindt blijft erg klein ⁽¹⁰⁻¹⁰⁾. De laatste mogelijkheid is dat je ideeën hebt en experimenten doet. Duur, maar de kans dat je dan - vaak door toeval - iets moois vindt wordt wel wat hoger ⁽¹⁰⁻³⁾. Belangrijke bevindingen ontstaan door toeval (Roberts, 1989). Maar je moet het toeval opzoeken en een kans geven.

Nawoord

Aan het einde gekomen van deze rede wil ik nog enkele persoonlijke woorden tot U richten. Ik heb niet met U gesproken over de zorg voor individuele patiënten. U moet nu wel denken dat hier een slechte dokter staat. Ik kan U verzekeren dat elke patiënt mij zeer ter harte gaat en dat mij het kiezen tussen alle verschillende appèls die op je worden gedaan moeilijk valt.

Graag zeg ik de raad van bestuur van dit Academisch Ziekenhuis en het college van bestuur van de Erasmus Universiteit dank voor het instellen van deze bijzondere leerstoel en voor het in mij gesteld vertrouwen. Ook bedank ik de leden van de benoemingsadviescommissie, die zich zo langdurig van hun taak hebben moeten kwijten.

In de loop der jaren zijn er op het gebied van patiëntenzorg en onderzoek veel samenwerkingsverbanden ontstaan met andere klinische en preklinische afdelingen binnen deze Universiteit. Deze verbanden hebben de basis gelegd voor een verantwoorde zorg voor de patiënt, alsmede voor goed onderzoek. Ik hoop dat dit gezamenlijk doel de leidraad kan blijven voor een verdere integratie van onze activiteiten in de toekomst.

Binnen de afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten zijn de laatste jaren veel zaken ten goede veranderd. Er wordt nu tussen de verschillende sectoren echt samengewerkt. Ik ben de hooggeleerde Wladimiroff en Helmerhorst erkentelijk voor hun steun en vertrouwen. Ik hoop dat wij de manier waarop wij nu communiceren nog lang mogen voortzetten. De geleerde Blok is al jaren mijn steun en toeverlaat als het gaat om organisatie van onderzoek. Met de hulp van nieuwe medewerkers zoals de zeergeleerde Pieters en Macklon is de sector Voortplantingsgeneeskunde tot een hecht team geworden. Ik ga vol vertrouwen met hen de komende jaren tegemoet.

En dan de mensen die echt het werk hebben gedaan. Mijn promovendi; vaak aangeduid als de 'boys'. Zij zijn verantwoordelijk voor het feit dat ik vandaag voor U sta. Dank voor vriendschap en vertrouwen aan de zeergeleerde Pache en Schoot, de bijna zeergeleerde Van Santbrink en Schipper en de nog even geleerde Berning, Van Heusden, Imani, Beckers en De Jong.

Ik hecht eraan om enkele personen die een belangrijke rol in mijn loopbaan en daarmee in mijn leven spelen of hebben gespeeld hier met name te noemen. Van de zeergeleerde Broeders heb ik - behalve hoe hard een OK-vloer is - tijdens mijn opleiding tot gynaecoloog geleerd wat respect voor de patiënt betekent en dat accuraat werken daar een onlosmakelijk deel van uitmaakt. De hooggeleerde Rolland heeft mij enthousiast gemaakt voor de wetenschap. Zijn potlood met scherpe punt - eindeloos krassend door mijn manuscripten - zal ik niet licht vergeten. Hem valt de eer ten deel mij te hebben gekenschetst op een wijze die mij tot op de dag van vandaag thuis nog achtervolgt; 'je bent soms zo'n drammer'. De hooggeleerde Hsueh

is voor mij geworden als een tweede vader. Hij is mijn wetenschappelijk geweten. Wat een voorrecht om zo langdurig te mogen verkeren met zo'n creatieve geest.

Ik prijs mijzelf bijzonder gelukkig met het feit dat ik momenteel meerdere vooraanstaande collegae werkzaam op het gebied van de voortplanting - nationaal en internationaal - tot mijn vrienden mag rekenen. Ik heb veel aan hen te danken. Het blijkt dat competitie en vriendschap samen kunnen gaan. Ik wil met name de volgende personen noemen: de hooggeleerde Schoemaker, Te Velde, Evers, Coelingh Bennink, Bouchard, Devroey en Van Steirteghem. De aanwezigheid van hen allen maakt deze dag voor mij tot iets zeer bijzonders. Joop, je loyale gebaar om als enige buitenstaander je LHRH avonden bij te mogen wonen zal ik niet vergeten.

Tot slot: Mijn dank gaat uit naar mijn ouders. Hun geborgenheid en steun is altijd van grote betekenis voor mij gebleven. Als laatste wil ik danken mijn lief thuisfront; Bobbie, Sjoerd en Lisette. Jullie hebben alles mogelijk gemaakt en alles intens meebeleefd. Jullie hebben mij geholpen om alles in perspectief te zien en om te beseffen dat in het leven veel van waarde inderdaad weerloos is. IK HEB GEZEGD.

Referenties

- Ailberda**, Gan, Vemer (1995). *Pioneers in in vitro fertilization*. Parthenon Publishing. New York
- Bonsel**, van der Maas, namens STG (1994). Aan de wieg van de toekomst. Scenario's voor de zorg rond de menselijke voortplanting. Bohn Stafleu Van Loghum. Houten/Diegem.
- Clark**, Russel (1997). *Molecular biology made simple and fun*. Cache River Press, Vienna, USA
- Collins** (1996). Critical technology assessment. In: *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Adashi, Rock, Rosenwaks, eds. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia.
- Commissie keuzen in de zorg** o.l.v. Dunning (1991). *Kiezen en delen*. Den Haag
- Compston** (1997). Designer oestrogens: fact or fantasy? *Lancet* 350, 676-677.
- Covey** (1990). *The 7 habits of highly effective people*. Simon and Schuster. New York.
- De Jong** (1994). *Heen en weer. Een zwerftocht langs hormonen en hun werking*. Oratie Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Drop** (1994). *Kinderendocrinologie op het kruispunt van auxologie en paracrinologie*. Oratie Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Edwards**, Lobo, Bouchard (1996). Time to revolutionize ovarian stimulation for IVF; Editorial. *Human Reproduction* 11; 917-919.
- Evers** (1990). *Festina lente*. Oratie Rijksuniversiteit Limburg.
- Fauser**, Hsueh (1995). Genetic basis of human reproductive endocrine disorders. *Human Reprod* 10; 826-846.
- Fauser**, ed. (1997). *FSH action and intraovarian regulation*. Parthenon Publishing, New York.
- Fauser**, van Heusden (1997). Manipulation of human ovarian function: Physiological concepts and clinical consequences. *Endocrine Reviews* 18, 71-106.
- Fauser**, van Steirteghem, Rutherford, Strauß, eds. (1998a). *Molecular biology in clinical reproductive medicine*. Parthenon Publishing. New York. In Press
- Fauser**, Devroey, Bouchard (1998b). How to materialize minimal ovarian hyperstimulation for IVF. Editorial *Human Reproduction*. In Preparation
- Finkers** (1997). *Het meisje met de eierstokjes*. Novella Uitgeverij. Amersfoort.
- Grootegoed** (1991). *Signaal en respons*. Oratie Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Gruhn**, Kazer (1989). *Hormonal regulation of the menstrual cycle. The evolution of concepts*. Plenum Medical Book, New York/London.
- Heagerty** (1997). Industry-sponsored research. *Lancet* 349, 588
- Horrobin** (1996). Peer review of grant applications: a harbinger for mediocrity in clinical research? *Lancet* 348, 1293
- Hsu**, Kaipia, McGee, Lomeli, Hsueh (1997). Bcl-2 is a pro-apoptotic Bcl-2 protein with restricted expression in reproductive tissues and heterodimerizes with selective anti-apoptotic Bcl-2 family members. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94, 12401-12406.

- Kenemans** (1989). Tijd en kwaliteit van vrouwelijk leven. Oratie, Vrije Universiteit, Amsterdam.
- De Knecht-van Eekelen** (1993). Hoofdpijnen van het endocrinologisch onderzoek in Nederland na 1947. Erasmus Publishing, Rotterdam.
- Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen** (augustus 1994). Disciplineadvies geneeskunde 1994.
- Lamberts**, van den Beld, van der Lely (1997). The endocrinology of aging. *Science* 278, 419-424.
- Laeyendecker** (1994). Bedreigde cultuur. Over moderniteit, wetenschap en religie. Uitgeverij Kok, Kampen.
- Le Lorier**, Gregoire, Benahddad, Lapierre, Derderian (1997). Discrepancies between meta analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *New England Journal of Medicine* 337,536-542.
- Mediator** (1977), jaargang 8, nummer 8.
- Nieschlag**, Behre, eds. (1997). Andrology: Male reproductive health and dysfunction. Springer, Berlin.
- NRC** (9-2-1995). Borst. De middelmatige universiteit.
- NRC** (15-2-1995). Van Amersfoort. De rijken maken te weinig baby's.
- NRC** (9-3-1995). Topvoetbal en toponderzoek.
- NRC** (13-4-1995). van Raan. Wetenschap en spelregels.
- NRC** (4-4-1996). Interview met van der Waal. Het laatste dat de universiteit moet doen is loopbaan- planning.
- NRC** (9-4-1996). Cohen. Borrelpraat over Universiteiten moet stoppen.
- NRC** (17-4-1996). Het rendement van brede vorming.
- NRC** (2-5-1996). Borst. Dienstvaagd.
- NRC** (9-5-1996). van Raan. Academische trendbreuk.
- NRC** (28-6-1997). Interview met Zinkernagel; virussen zijn fantastisch.
- NRC** (23-8-1997). De plicht tot synthese.
- Olive** (1995). Evaluating the infertility literature. In: Infertility: Evaluation and treatment. Keye, Chang, Rebar, Soules, eds. Saunders, Philadelphia.
- Pessers** (1997). Hedendaags narcisme. Uitgeverij Balans.
- Time** (1-12-1997). Miracle in Iowa; Bobbi and Kenny McCaughey's septuplets, the brave new science of making babies.
- Rees** (1997). Who wants a career in academic medicine. *Britisch Medical Journal* 315; 74.
- Reneman**, Klaassen, Visser (1996). Discipline-planning: blessing or curse? *Lancet* 347, 1231-1232.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu** (RIVM) (1997). Volksgezondheid Toekomst Verkenning Elsevier/de Tijdstroom, Utrecht.
- Roberts** (1989). Serendipity. Accidental discoveries in science. John Wiley & Sons, New York.
- Rosenberg**, Donald (1995). Evidence base medicine. *Britische Medical Journal* 310; 1122-1126.

Schoemaker (1984). Bevr-ei-ding. Oratie Vrije Universiteit Amsterdam

Schoot, Coelingh Bennink, Mannaerts, Lamberts, Fauser (1992). Human recombinant FSH induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotroin deficiency. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 74, 1471-1473.

Seglen (1997). Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research. Brit Med Journal 314, 498

Shanfield, Sureau (1997). Ethical dilemmas in assisted reproduction. Parthenon Publishing, New York/London.

Skrabanek, McCormick (1992). Follies and Fallacies in Medicine. The Tarragon Press. Chippinham.

Te Velde (1991). Zwanger worden in de 21ste eeuw: Steeds later, steeds kunstmatiger. Oratie Rijksuniversiteit Utrecht.

Vemer (1990). Samenspel. Oratie Katholieke Universiteit Nijmegen

Volkskrant (4-9-1993). Interview met Plasterk. De mens is het resultaat van opeengestapelde moleculaire toevallen.

Volkskrant (16-11-1996). Onderzoek onder Ritzens knoet.

Wood (1994). Dynamics of human reproduction. Biology, biometry, demography. Aldine de Gruyter, New York.

Wood, Shaw, Trounson (1997). Cryopreservation of ovarian tissue. Med J Austr 166, 366-369.